

Reordenamiento de NTRK

(Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase)
en cáncer de pulmón



Localización¹

- NTRK1: Cromosoma 1
- NTRK2: Cromosoma 9
- NTRK3: Cromosoma 15



Incidencia

- <1% CPCNP¹**
- Más frecuente en adenocarcinomas²



¿En qué perfil de paciente se ha de realizar el estudio?

- CPCNP** no escamoso en estadio avanzado (**IIIB-IV**)³
- Carcinomas escamosos** en < 50 años o no fumadores o poco fumadores en estadio avanzado (**IIIB-IV**)³



¿Qué muestra se requiere?

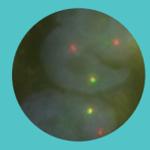
- Biopsia o citología³**
- El patólogo **examinará** todo el material disponible y elegirá aquel que tenga **mayor % de celularidad tumoral** y que esté mejor preservado



Métodos de detección

FISH positivo >15 % de células tumorales

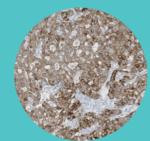
- Existen sondas para *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*. Con sondas tipo **break apart** veremos la separación espacial entre los extremos **3' y 5' del gen NTRK** en caso de reordenamiento (señales de split) o bien señales aisladas 3'
- Valorar un mínimo de 50/100 células tumorales⁴**



! No necesita confirmación mediante otra técnica ortogonal

IHQ

- Clona comercial: EPR17341**
- Detecta fusiones de NTRK1, NTRK2 y NTRK3**
- Mínimo 50 células tumorales
- Utilizar tejido parafinado
- Cualquier tinción más fuerte que un fondo en $\geq 1\%$ de las células tumorales, independientemente de la localización
- Método de cribado con confirmación necesaria mediante FISH/NGS⁵



RNA NGS

- Método con una elevada especificidad**
- Existen paneles que incluyen NTRK1, NTRK2 y NTRK3**
- En caso de la **identificación** de una variante específica por **NGS** no es necesaria su confirmación mediante una técnica ortogonal
- ! En caso de identificar un desequilibrio (5'/3') se recomienda confirmación mediante FISH/RT-PCR⁶



Características moleculares

- Las más frecuentes son⁷:**
- CD74-NTRK1**
- MPRIP-NTRK1**
- TPM3-NTRK1
- ETV6-NTRK3
- SQSTM1-NTRK3



Mutaciones concomitantes

- (descritas en reporte de casos²)
- CDKN2A/B pérdida
 - TP53
 - SMARCB1



Mutaciones secundarias a tratamiento con TKI⁸

- (confieren resistencia)
- NTRK1* G595R
 - NTRK1* G667S
 - Amplificación *MET*
 - KRAS* G12
 - BRAF* V600E



- WHO 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2021
- Farago AF. JCO Precis Oncol. 2018;2:1-12
- Garrido P et al. Clin Transl Oncol. 2020 Jul;22(7):989-1003
- Garrido P. et al., Clin Transl Oncol. (2021) 23:1529-1541
- Strohmeier S., et al. Sci Rep. 2021 May 7;11(1):9785
- Marchio C., et al. Annals of Oncology 30: 1417-1427, 2019
- Liu F,Front Oncol. 2022 Mar 17;12:864666. Zito Marino F,et al., Int J Mol Sci. 2020 May; 21(10): 3718
- Haratake N, Seto T.Clin Lung Cancer. 2021 Jan;22(1):1-5